

Antecedents

- El càncer colorectal (CCR) és la segona neoplàsia maligna més freqüent i una de les principals causes de mort a nivell mundial. Pel que fa al càncer colorectal metastàtic (CCRM), en els últims anys s'han aconseguit millores considerables en la supervivència global (SG), gràcies a la utilització d'esquemes de quimioteràpia combinats amb anticossos monoclonals.
- Existeixen 3 anticossos monoclonals: bevacizumab (anti-VEGF [factor de creixement de l'endoteli vascular]), cetuximab i panitumumab (anti-EGFR [factor de creixement epidèrmic]).
- La presència de mutacions a l'oncogen RAS és un factor predictiu negatiu de resposta als anticossos anti-EGFR. Per aquest motiu, cetuximab i panitumumab només estan aprovats en pacients amb CCRM amb RAS no mutat, i bevacizumab es pot utilitzar tant en pacients amb RAS mutat com no mutat.
- L'aprovació de cetuximab per a CCRM es va basar en les dades de dos estudis, CRYSTAL^{1,2} i OPUS^{3,4} que van avaluar la seva eficàcia i seguretat combinats amb quimioteràpia (QT) vs. QT sola (esquemes FOLFIRI i FOLFOX4, respectivament). La variable principal de l'estudi CRYSTAL va ser la supervivència lliure de progressió (SLP), amb una mitjana de 9,9 mesos per a cetuximab + QT vs. 8,4 mesos per a QT sola (HR = 0,69; IC 95% 0,56 a 0,86; p = 0,009), tenint en compte només la població amb RAS no mutat. La variable principal de l'estudi OPUS va ser la resposta tumoral, amb una resposta completa d'1% vs. 0,6% i una resposta parcial de 44% vs. 35% per a QT + cetuximab vs. QT sola en tots dos casos.
- L'aprovació de panitumumab es va basar en l'estudi PRIME,⁵ que va comparar panitumumab amb QT vs. QT sola (esquema FOLFOX4). La mitjana de la SLP, que es va considerar la variable principal, va ser de 9,6 vs. 8 mesos, respectivament (HR = 0,80 [IC95% 0,66 a 0,97; p = 0,02]).
- L'aprovació de bevacizumab es va basar en l'estudi de Hurwitz *et al*,⁶ que va comparar bevacizumab + QT vs. QT + placebo (esquema IFL). La variable principal va ser la SG, amb una mitjana de 20,6 vs. 15,6 mesos (HR = 0,66; p < 0,001), respectivament. La mitjana de la SLP, que aquest estudi va considerar com a variable secundària, va ser de 10,6 mesos per a bevacizumab + QT vs. 6,2 mesos per a QT sola (HR = 0,54; p < 0,001).
- El mes d'octubre de 2011, en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica (PHF) es va avaluar la utilització de cetuximab, panitumumab i bevacizumab per al tractament de pacients diagnosticats de CCRM en 1ª línia. Es va recomanar el seu ús segons criteris clínics per a pacients amb ECOG = 0-1, expectativa de vida > 3 mesos, candidats a cirurgia de rescat en cas de reducció de mida tumoral o que presentessin simptomatologia i càrrega tumoral important, i que tinguessin feta una determinació de l'estat mutacional del gen RAS. En cas que es considerés adequat associar un anticòs monoclonal a la QT convencional, emprar a) cetuximab en pacients candidats a règim de QT FOLFIRI amb RAS no mutat; b) panitumumab en pacients candidats a QT FOLFOX amb RAS no mutat, i c) bevacizumab en pacients candidats a QT FOLFOX/XELOX o IFL amb RAS mutat, o també en pacients amb gen RAS no mutat candidats a aquests esquemes de quimioteràpia.⁷⁻⁹
- En determinats centres es van acordar dos esquemes de pagament per resultats (EPR) per a la utilització de cetuximab i panitumumab associats a pautes de quimioteràpia no recomanades (panitumumab - FOLFOX i cetuximab - FOLFOX o FOLFIRI), en què es condicionava el pagament del tractament a l'absència de progressió de la malaltia entre la setmana 8 i la 14, segons criteris RECIST.

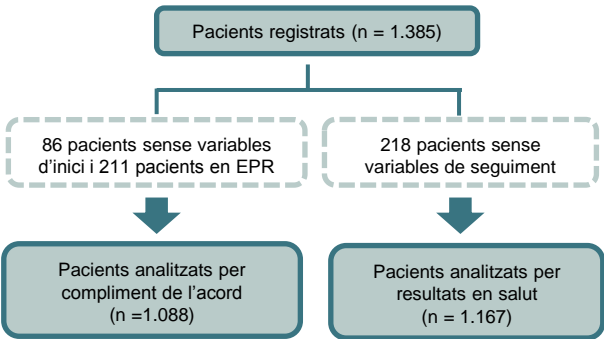
Metodologia

- S'han seleccionat les dades registrades pels prescriptors per als pacients tractats amb els anticossos monoclonals bevacizumab, cetuximab i panitumumab per al CCRM en 1ª línia al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) i inclosos al Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut entre gener de 2015 i desembre de 2017.
- Per a l'avaluació de seguiment dels criteris establerts en els acords d'harmonització, s'han exclòs els pacients que havien estat tractats en l'entorn d'un esquema de pagament per resultats (EPR). Per a l'anàlisi de la resposta s'han considerat tots els tractaments registrats amb dades de seguiment, incloent-hi també aquells tractats en l'entorn d'un EPR.
- Per a l'anàlisi de la supervivència s'ha fet un creuament de les dades de l'RPT amb el Registre central de persones assegurades (RCA) per obtenir l'estat vital i, en el seu cas, la data de defunció. L'avaluació de la durada del tractament s'ha fet d'acord amb les dades registrades a l'RPT.
- La despesa dels tractaments farmacològics es va calcular a partir de les dades de facturació dels 3 anticossos monoclonals per al període 2015-2017 per a tots els pacients registrats, incloent-hi els tractats en l'entorn d'un EPR. No s'ha analitzat la despesa associada a la quimioteràpia associada ni cap altre tipus de costos.

Resultats

- En el període estudiat es van registrar 1.385 pacients tractats amb anticossos monoclonals anti-EGFR o anti-VEGF. Dels 1.385 pacients registrats, mancaven dades per valorar el seguiment de 218 pacients (15,7%), bé per falta d'informació de la variable de progressió o bé per ser l'inici massa recent. Pel que fa al compliment de l'acord, es van excloure de l'anàlisi 297 pacients (21,4%). A la figura 1 es mostra el flux de pacients.
- En el moment d'iniciar el tractament, els pacients tenien una edat mitjana (desviació estàndard [DE]) de 63,5 (10,6) anys, i el 66,5% eren homes. Les característiques dels pacients es mostren a la taula 1.

Figura 1. Flux de pacients



Taula 1. Característiques dels pacients

	Dona n (%)	Home n (%)	Total n (%)
Mitjana (anys)	62,9	63,9	63,5
DE (anys)	11,3	10,2	10,6
Percentils			
25	56	57	57
50	64	65	64
75	71	72	72
< 50 anys	54 (12)	67 (7)	121 (9)
50-65 anys	206 (44)	423 (46)	629 (45)
66-75 anys	144 (31)	327 (36)	471 (34)
> 75 anys	60 (13)	104 (11)	164 (12)
ECOG 0	217 (47)	435 (47)	652 (47)
ECOG 1	231 (50)	465 (50)	696 (50)
ECOG 2	15 (3)	17 (2)	32 (2)
ECOG ≥ 3	1 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
RAS mutat	219 (47)	346 (38)	565 (41)
RAS no mutat	224 (48)	510 (55)	734 (53)
RAS no disponible	21 (5)	65 (7)	86 (6)
Malaltia no resecable	254 (55)	541 (59)	795 (57)
Malaltia potencialment resecable	185 (40)	322 (35)	507 (37)
Malalties resecable	25 (5)	52 (6)	77 (6)
Resecabilitat no disponible	--	6 (< 1)	6 (< 1)
Total	464 (33,5)	921 (66,5)	1.385 (100)

Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- Del total de 1.088 pacients analitzables, 779 (71,6%) complien tots els criteris clínics d'inici del tractament establerts en l'acord d'harmonització.
- Els motius d'incompliment van ser: 28 casos (2,6%) tenien ECOG de 2 o superior; per a 32 casos (2,9%) es va referir una expectativa de vida < 3 mesos; per a 68 casos (6,2%) l'objectiu de tractament no era l'indicat a l'acord, i 181 casos (16,6%) van emprar QT associades diferents a les recomanades.

Dades de seguiment i resultats en salut

- No es va informar de la resposta al tractament segons criteris RECIST en 218 pacients (15,7%). En 86 pacients (6,2%), es va aconseguir una resposta completa al tractament, en 471 (34%) una resposta parcial, en 170 (12,3%) malaltia estable i en 440 (31,7%) progressió de la malaltia.
- La resposta al tractament (completa + parcial) va ser d'un 40,2%. Per a bevacizumab va ser d'un 38,4%, per a cetuximab d'un 43,4% i per a panitumumab d'un 41%.
- Les dones van tenir una resposta del 44,8% i els homes del 37,8%. No hi van haver diferències marcades en la proporció de resposta en funció de l'estat mutacional.
- En els pacients que complien els criteris de l'acord, la resposta al tractament va ser del 40,8% i en els que no el complien del 36,5% (taula 2).

Taula 2. Millor resposta informada segons el compliment de l'acord*

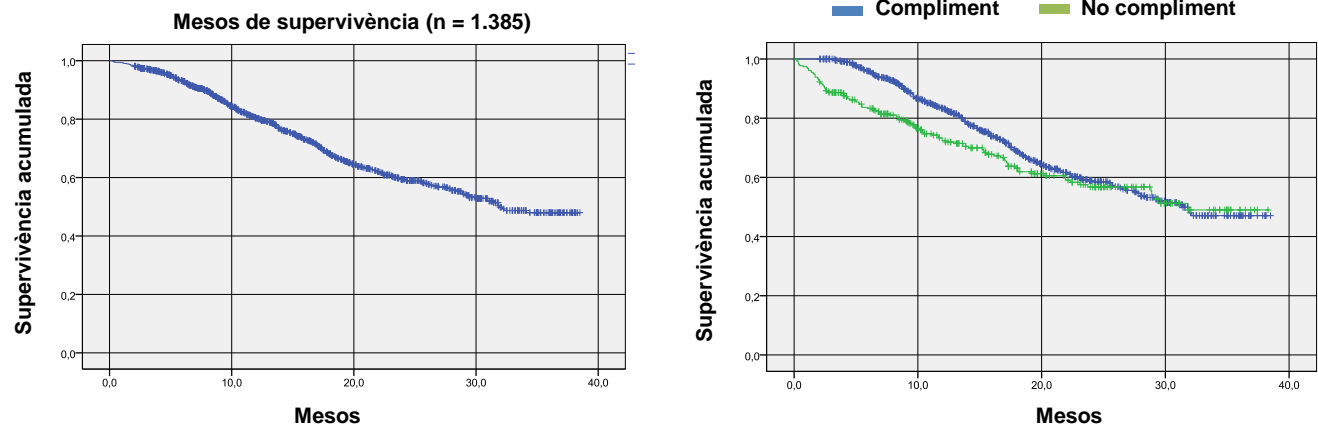
	Compleix (%)	No compleix (%)	Total (%)
Resposta completa	37 (4,7)	23 (7,4)	60 (5,5)
Resposta parcial	281 (36,1)	90 (29,1)	371 (34,1)
Malaltia estable	104 (13,4)	35 (11,3)	139 (12,8)
Malalties en progressió	255 (32,7)	107 (34,6)	362 (33,3)
No avaluable	102 (13,1)	54 (17,5)	156 (14,3)
Total	779 (71,6)	309 (28,4)	1.088 (100)

* Exclosos els pacients sense variables d'inici o inclosos en EPR.

- La mitjana del temps (DE) de seguiment per al total de pacients (n = 1.385) va ser de 17,6 mesos (10,3), i van ser èxits 406 pacients (29%).
- No es va poder estimar la mediana de supervivència global (SG), atès que la cohort encara no havia assolit el 50% d'esdeveniments; l'estimació de la mitjana de SG va ser de 26,9 mesos (IC 95% 26,0 a 27,8) (figura 2A).
- En els pacients que complien els criteris de l'acord (N = 779), la mitjana (IC 95%) de la SG va ser de 27,1 (26,0 a 28,2) mesos, i en els que no els complien (N = 309), va ser de 25,3 (23,5 a 27,2) mesos (figura 2B).

Figura 2B. Estimació de la supervivència global dels tractaments en base al compliment de l'acord

Figura 2A. Estimació de la supervivència global dels tractaments



Durada del tractament i motius de discontinuació

- La durada mediana (Q25-Q75) estimada del tractament va ser de 5,6 (3,1 a 8,9) mesos: en els pacients que van complir l'acord, va ser de 5,9 (3,4 a 9,4) i en els que no van complir l'acord va ser de 4,6 (2,5 a 8,3) mesos.
- En el moment de l'anàlisi, 1.082 tractaments constaven com a finalitzats. La durada mediana (Q25-Q75) d'aquests pacients va ser de 5,1 (2,9 - 8,3) mesos.
- Es disposa d'informació del motiu de discontinuació per a 916 (84%) dels tractaments finalitzats. El principal motiu de discontinuació va ser la progressió (40,5%), seguit d'intervenció quirúrgica (15,7%), toxicitat (11,2%), empitjorament de l'ECOG (9,8%), finalització del tractament previst (7%), èxitus (6,3%), decisió del pacient (3,6%) i altres motius (5,8%).

Despesa i impacte pressupostari

- L'estimació de pacients candidats realitzada a l'informe tècnic (amb data d'octubre de 2011) era de 703 pacients anuals. L'estimació de l'impacte pressupostari màxim que es va fer a l'informe tècnic indicava una forquilla entre 22.644.160 € i 23.114.530 € anuals, tot i que estava referida a preu nominal i incloïen els costos de la quimioteràpia associada.
- Es disposa de dades de facturació per a 1.385 pacients en el període estudiat, per un import total de 17.199.039,11 € i una mitjana de preu tractament de 12.921,89 € (Taula 3).

Taula 3. Import i preu per tractament (gener de 2015 – desembre de 2017)

Tractament	N (2015)	N (2016)	N (2017)	N total (%)	N pacients facturats	Import (%)	Valors absents*	Mitjana de preu per pacient**
Bevacizumab	202	223	277	702 (51)	679 (49)	7.386.359,59 € (43)	23	10.878,29 €
Cetuximab	71	113	146	330 (24)	311 (22)	4.405.749,03 € (26)	19	14.166,40 €
Panitumumab	114	138	101	353 (25)	341 (24)	5.406.930,49 € (31)	12	15.856,10 €
Total	387	474	525	1.385 (100)	1.331 (100)	17.199.039,11 € (100)	54	12.921,89 €

* N total menys els pacients que no es van poder creuar entre l'RPT i el Registre de facturació.
** Calculat sobre el nombre de pacients facturats.

Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 27 centres, amb molta variabilitat en el nombre de pacients tractats (entre 1 i 166). Onze centres van concentrar un 50% de la despesa i van obtenir una taxa mitjana (DE) de resposta global del 41% (10,4).
- En aquests 11 centres, la taxa de compliment dels acords d'harmonització variava entre el 32% i el 91%, la taxa de resposta entre 25% i 60%, i la mitjana del cost per pacient va ser de 12.650 € (entre 6.000 € i 18.600 €).

Comparació amb les evidències emprades a l'harmonització

- Les característiques basals i els principals resultats en salut dels pacients inclosos als assaigs pivots emprats en el procediment d'harmonització i els registrats a l'RPT es mostren a la taula 4. La taxa de resposta global i de resposta parcial van ser nominalment inferiors en els pacients registrats a l'RPT en comparació amb els assaigs clínics. La resta de resultats en salut van ser similars.
- S'ha de considerar com a limitació que les dades de supervivència a l'RPT són encara immadures i, per tant, no permeten el càlcul de medianes i no són comparables.

Taula 4. Comparació de les dades dels estudis pivots i dels pacients registrats a l'RPT

	CRYSTAL ^{1,2}	OPUS ^{3,4}	PRIME ⁵	Hurwitz et al. ⁶	RPT			
	Cetuximab	Cetuximab	Panitumumab	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab	Bevacizumab	Total RPT
N	1.198	337	1.096	402	330	353	702	1.385
Edat (mitjana)	61	61	62	59,5	63,4	62,3	64	63,5
Homes (%)	60,5%	54%	63%	59%	71%	70%	62%	66,5%
ECOG 0 (%)	648 (54,1)	140 (41,5)	ECOG = 0-1: 1.039 (94,7)	58%	154 (47)	144 (41)	349 (50)	652 (47)
ECOG 1 (%)	507 (42,3)	165 (48,9)		41%	169 (51)	194 (55)	333 (47)	696 (50)
ECOG 2 (%)	42 (3,5)	32 (9,5)	ECOG ≥ 2: 56 (5,1)	< 1%	5 (2)	10 (3)	17 (2)	32 (2)
RAS mutat (%)	192 (16)	99 (30)	440 (40)	ND	4 (1)	5 (1)	556 (79)	565 (41)
RAS no mutat (%)	348 (29)	134 (40)	656 (60)	ND	313 (95)	334 (95)	87 (12,5)	734 (53)
Estat RAS ND (%)	658 (55)	104 (30)	0#	ND	13 (4)	14 (4)	59 (8,5)	86 (6)
Durada mediana del tractament (mesos)	5,8	5,6	5,5	9,4				5,6*
Mitjana de temps en seguiment (mesos)	29,7	ND	13,2	ND				16,9
SG (mesos)	19,9	18,3	23,9	20,3	27,0 [‡]	28,3 [‡]	25,8 [‡]	26,9 [‡]
Taxa de resposta global (%)	46,9%	46%	55%	44,8%	43,4%	41%	38,4%	40,2% [‡]
Resposta completa (%)	0,5%	1%	ND	3,7%	26 (7,9)	28 (7,9)	32 (4,6)	6,2% [‡]
Resposta parcial (%)	46,4%	44%	ND	41,0%	117 (35,5)	117 (33,1)	237 (33,8)	34,0% [‡]
Malaltia estable (%)	37,4%	40%	ND	ND	32 (9,7)	35 (9,9)	103 (14,7)	12,3% [‡]
Malaltia en progressió (%)	8,8%	11%	ND	ND	106 (32,1)	118 (33,4)	216 (30,8)	31,8% [‡]
No avaluable (%)	6,8%	4%	ND	ND	49 (14,8)	55 (15,6)	114 (16,2)	15,7% [‡]

ND: no disponible.
#87 pacients aleatoritzats s'exclouen de l'anàlisi per no tenir disponible l'estat mutacional.
*Durada estimada.
‡El nombre d'esdeveniments és reduït i no s'ha pogut assolir la mediana d'esdeveniments. Es fa una estimació de la mitjana.
‡Es disposa d'informació d'un seguiment per 1.167 casos (84,3%). En la resta de casos no hi ha informació de la variable de progressió o no va ser avaluable en el moment del seguiment.

Conclusions

- Entre gener de 2015 i desembre de 2017 es van registrar a l'RPT 1.385 pacients diagnosticats de càncer colorectal metastàtic tractats amb cetuximab, panitumumab o bevacizumab més quimioteràpia com a primera línia de tractament. Per a 86 mancava informació sobre les variables d'inici.
- L'edat mitjana (DE) dels pacients va ser de 63,5 (10,6) anys, l'edat mediana (IQR) de 64 (57 - 72) anys, i un 66,5% van ser homes.
- Es van seguir els criteris establerts a l'acord d'harmonització en 779 tractaments (71,6% dels pacients amb variables d'inici).
- La durada mediana estimada del tractament va ser de 5,6 mesos i la mitjana del temps de seguiment de 16,9 mesos. No s'ha pogut fer una estimació de la mediana de supervivència global per no haver assolit el 50% d'esdeveniments en la cohort. La mitjana de la supervivència global va ser de 26,9 mesos (IC 95% 26,0 a 27,8).
- La taxa de resposta global va ser de 40%, amb una resposta completa de 6,2% i una resposta parcial de 34%. Es va observar una supervivència global nominalment inferior en els tractaments que no seguien les recomanacions de l'acord. No es van observar diferències substancials en els resultats en funció del sexe, de l'estat mutacional ni entre els tractaments emprats.
- S'han tractat pacients en 27 centres. La despesa acumulada en el període analitzat ha estat de 17.199.039 € i el cost mitjà per tractament de 12.922 €. Onze centres han acumulat el 50% de la despesa, amb un compliment de l'acord entre 32% i 91%, una taxa de resposta entre 25% i 60%, una mitjana de l'import per pacient de 12.650 € (rang 6.000 € a 18.600 €) i una mitjana de la despesa global de 785.618 € (rang 24.000 € a 2.380.000 €).

Bibliografia

1. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408-17.
2. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2011-9.
3. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):663-71.
4. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, et al. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1535.
5. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4697-705.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
7. Acord de la CFT-SISCAT del CatSalut sobre l'ús de cetuximab per al tractament del CCRm en 1ºL. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/nformes/compartits/CancerCRM-1L/acord_CFT-SISCAT_cetuximab_panitumumab_bevacizumab_CCRm_1aL.pdf
8. Acord de la CFT-SISCAT del CatSalut sobre l'ús de panitumumab per al tractament del CCRm en 1ºL. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/nformes/compartits/CancerCRM-1L/acord_CFT-SISCAT_cetuximab_panitumumab_bevacizumab_CCRm_1aL.pdf
9. Acord de la CFT-SISCAT del CatSalut sobre l'ús bevacizumab per al tractament del CCRm en 1ºL. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/nformes/compartits/CancerCRM-1L/acord_CFT-SISCAT_cetuximab_panitumumab_bevacizumab_CCRm_1aL.pdf

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica. Els autors són Jan Thomas De Pourcq, Jose Expósito, Miriam Umbria, Montse Gasol, Núria Fonts, Carlota Salazar, Anna Feliu, Alba Prat, Antoni Vallano i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

Informe d'avaluació de resultats del tractament del càncer colorectal metastàtic amb anticossos monoclonals anti-EGFR i anti-VEGF en primera línia. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>